

(54) LYOPHILIZED STABLE MEDICINAL PREPARATION

(11) 4-264020 (A) (43) 18.9.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-109919 (22) 18.2.1991
 (71) YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD
 (72) KANEHITO KAMIKAMA(2)
 (51) Int. Cl^s. A61K9/14, A61K31/557, A61K37/02, A61K47/40

PURPOSE: To provide the subject preparation of a medicine inferior in shelf-life even by freeze drying, especially glutathione and/or a prostaglandin E, excellent in safety and solubility in water.

CONSTITUTION: An aqueous solution (Not only aqueous solution or aqueous suspension but also a solution or suspension made with water and hydrophilic organic solvent can be used) of a mixture between a medicine inferior in shelf-life even by freeze drying, preferably a medicine selected from glutathione and prostaglandin E and a branched cyclodextrin, preferably glucosylcyclodextrin or maltosylcyclodextrin, is freeze-dried to obtain the objective lyophilized preparation of the above-mentioned medicine, excellent in shelf-stability, safety and solubility in water. In addition, the mixture ratio between the above-mentioned chemicals and the branched cyclodextrin is especially preferably about equimolar and, as necessary, the ratio can be changed. The branched cyclodextrin is preferably used in a form of a high-concentration aqueous solution of 50-100wt.%.

(54) SUSTAINED-RELEASE TABLET

(11) 4-264021 (A) (43) 18.9.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-47728 (22) 19.2.1991
 (71) TEIKOKU SEIYAKU CO LTD (72) AKIYA YAMADA(5)
 (51) Int. Cl^s. A61K9/36, A61K9/28

PURPOSE: To obtain the subject tablet having a suitable shape by effectively utilizing chitosan.

CONSTITUTION: A formulation prepared by forming a coating film mainly composed of chitosan on the surface of a tablet containing the main drug. It is also effective to admix a lubricant with the above-mentioned coating film and the dissolution velocity of the main drug can be controlled by suitably adjusting the mixture ratio between chitosan and the lubricant.

(54) ORAL PREPARATION RELEASING ACTIVE COMPONENT IN LOWER DIGESTIVE TRACT

(11) 4-264022 (A) (43) 18.9.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-47729 (22) 19.2.1991
 (71) TEIKOKU SEIYAKU CO LTD (72) AKIYA YAMADA(5)
 (51) Int. Cl^s. A61K9/48, A61K47/12, A61K47/36

PURPOSE: To obtain an oral preparation releasing the active component in the lower digestive tract and having the most suitable form by effectively utilizing chitosan.

CONSTITUTION: A solid preparation containing an active component and a solid organic acid capable of dissolving chitosan in the state of solution is filled in a hard capsule composed of a base mainly made of chitosan and the surface of the filled capsule is coated with an enteric coating film. The timing to release the active component of the obtained oral preparation can be arbitrary selected without being influenced by pH by the water-permeability originated from the porosity of chitosan used as a material for the capsule.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-264021

(43)公開日 平成4年(1992)9月18日

(51)Int.Cl.⁵

A 61 K 9/36
9/28

識別記号

府内整理番号
7329-4C
C 7329-4C

F I

技術表示箇所

(21)出願番号

特願平3-47728

(22)出願日

平成3年(1991)2月19日

(71)出願人 000215958

帝國製薬株式会社

香川県大川郡大内町三本松567番地

(72)発明者 山田 晶哉

香川県高松市六条町1360-11

(72)発明者 和唐 孝彦

香川県大川郡白鳥町松原1234

(72)発明者 内田 直樹

香川県大川郡大内町三本松1278-1

(72)発明者 角陸 美鈴

香川県大川郡大内町三本松476

(74)代理人 弁理士 植木 久一

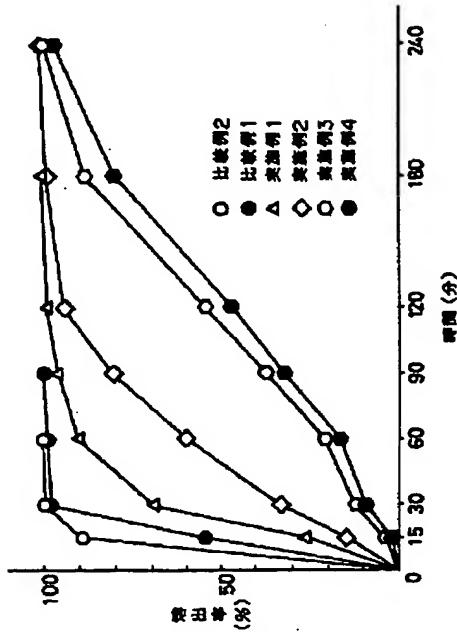
最終頁に続く

(54)【発明の名称】持続性錠剤

(57)【要約】

【目的】キトサンを有効に利用し、最適な形態の持続性錠剤を得る。

【構成】主薬を含む錠剤の表面に、キトサンを主体とする被膜を形成したものである。また上記被膜に滑沢剤を含有させることも有効であり、キトサンと滑沢剤の配合比率を適切に調整することによって主薬の溶出速度を調節することができる。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 主薬を含む錠剤の表面に、キトサンを主体とする被膜を形成したものであることを特徴とする持続性錠剤。

【請求項2】 キトサンを主体とする被膜の上に、腸溶性高分子化合物を主体とする被膜を形成したものである請求項1に記載の持続性錠剤。

【請求項3】 キトサンを主体とする被膜は、滑沢剤を含有したものである請求項1または2に記載の持続性錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、主薬の薬理作用を持続的に発揮させることのできる持続性錠剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 キチンは、カニ、エビ、オキアミ等の甲殻類や昆虫類の外骨格の構成成分として含まれ、自然界に広く存在する天然の塩基性多糖である。N-アセチル-P-グルコサミンが直鎖に結合したキチン、及びキチンの脱アセチル化によって得られるキトサンは、長い間未利用生物資源として放置されてきた。ところが近年、毒性のないことや物理化学的性質に注目され、キチンやキトサンを有効利用する研究が活発に進められており、凝集剤、イオン交換体、酵素固定化剤、頭髪化粧品原料、医用材料、食品添加物、土壤改良剤等の幅広い分野での利用が期待されている。特にキトサンは希塩酸や有機酸水溶液等にも容易溶解すること、および分子鎖を構成するグルコサミン残基が遊離の一級アミノ基(-NH₂)を有する高分子電解質である等の利点を有することから有望視されている。

【0003】 一方医薬品の分野においては、医薬剤の体内での放出を制御しつつ(徐放溶出)吸収を調整し、薬理作用の持続性の向上を図る経口投与用製剤の技術が様々検討されてきた。持続性製剤の形態としてはこれまで様々なものが提案されており、例えば①顆粒剤や錠剤の表面に半透過性皮膜を形成したもの、②水溶性の媒体と、不溶性若しくは難溶性の物質とからなる連続マトリックス中に薬剤を分散させたもの、③溶解性の物質よりなる連続マトリックス中に薬剤を分散させたもの、等が知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながらこれまでの持続性製剤では、その調製法が複雑であるばかりでなく、特にマトリックス製剤等では使用する薬剤の物性によっては製剤の機能が変動するということが発生し、特定の薬剤しか使用できず応用性に乏しいという欠点があった。またこれまでの技術では、持続性製剤の効果が必ずしも有効に発揮されていないという問題もあった。例えば薬剤の徐放溶出が確実に行なわれず速やかに溶出す

2

ることがあり、これでは通常の製剤と同様に早期に吸収されて薬理作用の持続性が図れないばかりでなく、望ましくない副作用が発生することがある。或は薬剤が溶出せず吸収されないままに排泄され、薬剤による薬理作用を発揮しないままに終るということもある。薬剤の溶出の調整を、固体製剤の表面に施した被膜の厚みによって調整することも行なわれているが、膜厚をあまり大きくすると、フィルムコーティングの際に錠剤同士が付着し、作業時間が長くなるという好ましくない事態も発生する。本発明はこうした状況のもとになされたものであって、その目的は、従来技術における様な問題を生じることなく、キトサンを有効に利用し、最適な形態の持続性錠剤を実現しようとするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成し得た本発明とは、主薬を含む錠剤の表面にキトサンを主体とする被膜を形成したものである点に要旨を有する持続性錠剤である。

【0006】

【作用】 本発明者らは、毒性のないキトサンを持続性製剤の素材に有効に利用するという観点に立脚し、最適な形態の持続性錠剤について様々な角度から検討した。その結果錠剤の表面にキトサンを主体とする被膜を形成すれば、被膜による溶出制御能力によって持続性の錠剤が容易に得られることを見出し、本発明を完成了。

【0007】 本発明で使用されるキトサンは希酸溶液に溶解する、キチンを脱アセチル化したものであり、脱アセチル化度が60%以上であれば由来生物、精製法および脱アセチル化法等に何ら限定されない。またキトサンを主体とする被膜を形成する際にキトサンを溶解する溶媒としては、酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸等が挙げられる。

【0008】 キトサンを主体とする被膜には、滑沢剤が含有されるのが好ましい。即ちキトサンと滑沢剤を適切に組合せることによって、錠剤中の主薬における放出速度を任意に且つ容易に調節できる。この様な滑沢剤としてタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム(モノ、ジ、トリのいずれをも含む)、ステアリン酸カルシウム等が挙げられ、これらの1種以上を用いることができる。

【0009】 滑沢剤を含有させる場合、キトサンに滑沢剤の比は95:5~5:95程度が好ましく、より好ましくは70:10~10:90である。滑沢剤の比率があまり多くなり過ぎると、被膜が脆くなつて、亀裂等の発生が起つり好ましくない。

【0010】 キトサンを主体とする被膜を形成するには、主薬を用いて通常法に従つて作成した素錠を、キトサン水溶液(または滑沢剤を含むキトサン水溶液)に浸漬して行なえばよい。この水溶液には、必要に応じてグリセリン、ポリエチレングリエール、プロピレングリコ

3

ール、ブタンジオール等の可塑剤を含有させることができる。可塑剤を含有させる場合は、その添加量は60%程度までとすべきであり、あまり多くすると被膜表面への浸み出しが生じ好ましくない。またキトサンを主体とする被膜の厚みは、30~300μmであることが好ましく、より好ましくは40~150μm程度である。

【0011】キトサンを主体とする被膜の表面には、必要に応じて腸溶性高分子化合物からなる被膜が形成される。即ち錠剤は前述の構成のままで胃内で溶解させることはできるが、キトサンを主体とする被膜の表面に更に上記腸溶性高分子化合物からなる被膜を形成することによって、錠剤の胃内での溶解を防止し、下部消化管に至ってから溶解させることができる。この様な腸溶性高分子化合物としては、例えばメタクリル酸コポリマー（オイドラギットL、オイドラギットS、いずれも商品名）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（HPMCAS）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、シェラック等が挙げられる。

【0012】腸溶性高分子化合物を主体とする被膜を形成するには、キトサンを主体とする被膜を形成した錠剤を、腸溶性高分子化合物の水性懸濁液に浸漬して行なえばよい。この懸濁液には、必要に応じて、有機溶媒にヒマシ油、クエン酸トリエチル等の可塑剤を加えた混合液を含有させることができる。この様な可塑剤を含有させる場合は、その添加量は10~30%程度が適当である。また腸溶性高分子化合物を主体とする被膜の厚みは、30~150μmであることが好ましく、より好ましくは40~100μm程度である。

【0013】本発明で用いる主薬としては特に限定されるものではなく、下記の様に様々なものがある。この様な主薬としては、クローン病、潰瘍性大腸炎、結腸癌等*

4

の下部消化管疾患に有効とされる薬剤、例えばサラソスルファピリジン、酢酸コルチゾン、トリアムシノロン、テガフル、フルオロウラシル等が挙げられる。またインシュリン、カルシトニン、アンギオテンシン、パソブレシン、デスマブレシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、ソマトスタチン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、シクロスボリン等の生理活性ペプチド、およびこれらの誘導体も本発明の主薬として用いることができる。

10 【0014】上記主薬を用いて錠剤に成形する際、必要により結合剤、賦形剤、崩壊剤或は上述した様な滑沢剤等を使用することもできる。上記結合剤としては、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルビロリドン等が挙げられる。賦形剤としては、乳糖、コーンスター、パレイショデンブン、結晶セルロース等、経口製剤に通常用いられているものを用いることができる。崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等があげられる。以下本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、下記実施例は本発明を限定する性質のものではなく、前・後記の趣旨に従して設計変更することはいずれも本発明の技術的範囲に含まれるものである。

20 【0015】
【実施例】実施例1
下記表1に示す錠剤組成に従って、乳糖、コーンスター、トリアムシノロンを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を加えて練合物とし、これを押し出し、造粒して顆粒剤とした。この顆粒剤 298.5gに対し、ステアリン酸マグネシウムを加えた混合物を打錠機30 を用いて打錠し、直径6mm、重量100mgの素錠を得た。

【0016】

【表1】

錠剤組成	配合量(g)
精製水	90
乳糖	120
コーンスター	168
トリアムシノロン	8
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

上記素錠を用い、表2に示す被膜組成に従って作製したキトサン-タルク懸濁液を用い、ハイコーテーを用いてコーティングを施し、キトサンを主体とする被膜を膜厚

60μm形成した。

【0017】

【表2】

5

6

被膜組成	配合量(g)
キトサン	28
タルク	12
酢酸	14
精製水	446

キトサンを主体とする被膜上に、更に表3に示す腸溶性 *m形成し、本発明の錠剤を得た。

被膜組成に従って作製した腸溶性高分子溶液を用い、ハ 10 【0018】

イコーダーでコーティングを施し、腸溶性被膜を50μ* 【表3】

腸溶性被膜組成	配合量(g)
メタクリル酸コポリマーJ	50
ヒマシ油	10
エタノール	440

【0019】実施例2

※例1と同様にして本発明の錠剤を得た。

表2に示した被膜組成に代えて表4に示す被膜組成に従 20 【0020】

って作製したキトサン-タルク懸濁液を用い、薬効成分 【表4】

としてのインスリンが1錠中10単位となる様に、実施※

被膜組成	配合量(g)
キトサン	20
タルク	20
酢酸	10
精製水	450

【0021】実施例3

★剤を得た。

表5に示す被膜組成に従って作製したキトサン-タルク

【0022】

懸濁液を用い、薬効成分としてのカルシトニンが1錠中

【表5】

10IUとなる様に、実施例1と同様にして本発明の錠★

被膜組成	配合量(g)
キトサン	15
タルク	35
酢酸	7.5
精製水	442.5

【0023】実施例4

従って作製したキトサン-タルク懸濁液を用い、薬効成

実施例3におけるキトサン-タルク被膜厚を120μm

分としての酢酸コルチゾンが1錠中20mgとなる様に、

とする以外は、実施例3と同様にして本発明の錠剤を得た。

実施例1と同様にして本発明の錠剤を得た。

【0024】実施例5

【0025】

表2に示した被膜組成に代えて、表6に示す被膜組成に

【表6】

被膜組成	配合量(g)
キトサン	20
ステアリン酸マグネシウム	20
グリセリン	10
酢酸	10
精製水	440

【0026】実施例6

*その他は実施例1と同様にして本発明の錠剤を得た。

表3に示した腸溶性被膜組成に代えて、表7に示す腸溶性被膜組成に従って作製した腸溶性高分子溶液を用い、*

【0027】
【表7】

腸溶性被膜組成	配合量(g)
ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート	50
クエン酸トリエチル	10
精製水	100
エタノール	840

【0028】実施例7

※その他のは実施例1と同様にして本発明の錠剤を得た。

表3に示した腸溶性被膜組成に代えて、表8に示す腸溶性被膜組成に従って作製した腸溶性高分子溶液を用い、*

【0029】
【表8】

腸溶性被膜組成	配合量(g)
ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネット	50
クエン酸トリエチル	10
精製水	100
エタノール	840

【0030】実施例8

★して本発明の錠剤を得た。

表2に示した被膜組成に代えて、表9に示す被膜組成に従って作製したキトサン溶液を用い、実施例1と同様に★

【0031】
【表9】

被膜組成	配合量(g)
キトサン	40
酢酸	20
精製水	440

【0032】比較例

表1に示した組成の素錠を作成し、この素錠の表面にキトサンを主体とする被膜を形成せずに、表3に示した組成の腸溶性被膜を直接形成し、錠剤を得た。

効成分の代りに食用色素赤色106号を用い、第11改正日本薬局方溶出試験第2法(パドル法)に準じて溶出試験を行なった。試験液には、崩壊試験第2液(PH6.8)を用い、温度37℃±0.5℃条件下における赤色106号の溶出を、波長565μmでの吸光度で測定した。その結果を図1に示すが、滑沢剤の含有比率によつ

【0033】実施例9

実施例1～4、8および比較例で得た錠剤において、表50た。その結果を図1に示すが、滑沢剤の含有比率によつ

9

て、溶出速度が変化しているのがわかる。

【0034】実施例10

実施例1～8および比較例で得た錠剤において、薬効成分の代わりに食用色素赤色106号を用い、第11改正日本薬局方崩壊試験を行なった。試験液には崩壊試験第1液を用い、温度37℃±0.5℃における崩壊を調べた。その結果、すべての錠剤において、試験開始後2時間以内に崩壊せず、また錠剤からの色素の溶出も認められなかった。

【0035】

【発明の効果】本発明は以上の様に構成されており、通

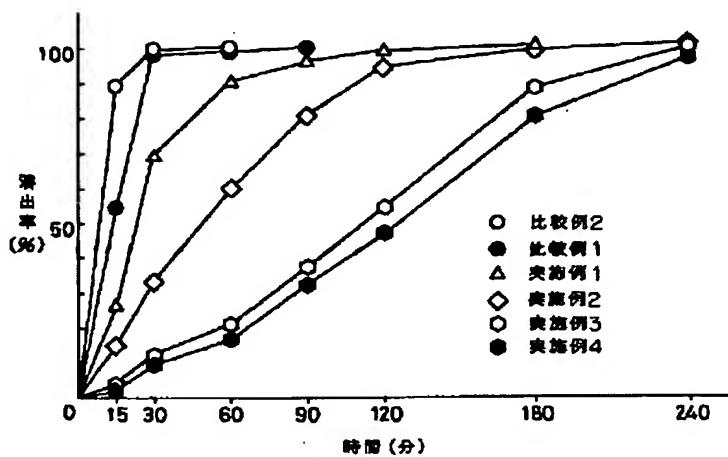
10

常の錠剤に、キトサンを主体とする被膜を形成することによって錠剤の徐溶出が図れ、持続性を向上した錠剤が得られた。特に滑沢剤を加える場合には、滑沢剤とキトサンの比率を適切に調整することによって主薬の溶出速度を調節することができる。またカプセル剤を作製する場合に比べて、工程が単純であり煩雑な操作を必要としないという利点も有する。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例9で示した溶出試験の結果を示すグラフ
10 である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 高間 重幸
香川県大川郡引田町引田128-10

(72)発明者 稲本 千子
香川県高松市上之町2-15-34